

В.Р. Хайруллина: Из презентации не ясно, на каком основании Вы строите свои предположения о механизме взаимодействия рецепторов БЛТ1 и БЛТ2 с лигандами? Рискованно оценивать вероятные положения лигандов только с использованием одной оценочной функции. Насколько мне известно, докинг предлагает лишь вероятные позы лиганда в активном центре фермента. Я знакома с некоторыми работами по фолдингу. Обычно перед процессом докинга белок опять-таки "динамят" для получения стабильной конформации и анализа его устойчивости, подвижности петель и т.д. Разумеется, всего этого можно было бы не применять, если бы автор подкрепил свои исследования комплексов белок-лиганд данными РСА-анализа.

Г.Ф. Куракин:

"Рискованно оценивать вероятные положения лигандов только с использованием одной оценочной функции."

Я не пользовался одной только оценочной функцией. Даже не привожу в презентации её значений. Хотя они по рангу были неплохие, по ней одной нельзя было принять решение, какую из 10 поз взять в работу. Я искал какую-нибудь "зацепку", какую-нибудь модель, которую можно увязать с доступными из литературы данными по мутагенезу и результатами предыдущих моделирований. Я нашёл такую модель в комплексе 15(S)-HETE с BLT2 и дальше искал решения, похожие на неё. А потом уже смотрел, насколько они складываются в единую "теорию", которая объясняет экспериментальные данные.

На одну оценочную функцию я никогда не смотрю, это ни о чём. Я полагаюсь на свои знания о связывающем участке. Здесь я их черпал из прошлых работ. Хотя эти работы друг с другом не совсем согласуются, можно было найти модель, которая была бы самым экономным объяснением всего того, что мы знаем рецепторе.

"Обычно перед процессом докинга белок опять-таки "динамят" для получения стабильной конформации и анализа его устойчивости, подвижности петель и т.д."

У меня было моделирование в GPCR-I-TASSER, он там уже "продинамленный". Это гибридная система моделирования, она укладывает белок поудобнее, а не просто натягивает его на гомологи. Тонкостей не воспроизведу, но, по-моему, в конце проводится молекулярная динамика на это сервере. Поэтому после того сервера я не провожу уточнение модели.

В.Р. Хайруллина: «Динамили» сами? я немного недопоняла. или уже готовый белок брали для исследований?

Г.Ф. Куракин: В базе GPCR-HGMod белки уже смоделированные и уточнённые. Взял оттуда.